

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 244 499

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21) **N° 73 20690**

(54) Nouveaux carbamates N-substitués de la (phényl-1 méthyl-2 méthoxy-5) indol-3-yl formaldoxime, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.

(51) Classification internationale (Int. Cl.²). A 61 K 31/40; C 07 D 209/14.

(22) Date de dépôt 7 juin 1973, à 14 h 28 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 16 du 18-4-1975.

(71) Déposant : Société anonyme dite : DELALANDE S.A., résidant en France.

(72) Invention de : Claude Fauran, Michel Turin, Guy Raynaud et Nicole Dorme.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Malémont, 103, rue de Miromesnil, 75008 Paris.

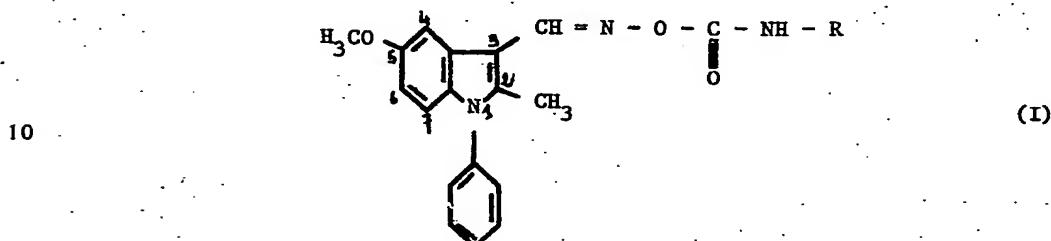
D

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention — 75732 PARIS CEDEX 15

BEST AVAILABLE COPY

La présente invention a pour objet de nouveaux carbamates N-substitués de la (phényl-1 méthyl-2 méthoxy-5) indol-3-yl formaldoxime, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.

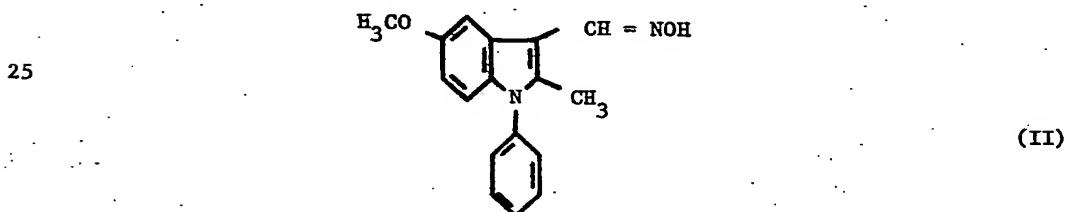
Les nouveaux composés selon l'invention répondant à la formule générale (I) :



15 dans laquelle R représente :

- soit un radical alkyle comprenant de 1 à 4 atomes de carbone, saturé ou insaturé; linéaire ou ramifié,
- soit un radical phényle pouvant être substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un ou plusieurs groupements alcoxy contenant de 1 à 4 20 atomes de carbone.

Le procédé de préparation selon l'invention consiste à faire réagir la (phényl-1 méthyl-2 méthoxy-5) indol-3-yl formaldoxime de formule (II) :



30 sur un isocyanate de formule (III) :



où R a la même signification que dans la formule (I).

35 Exemple : N-(p.méthoxyphényl) carbamate de la (phényl-1 méthyl-2 méthoxy-5) indol-3-yl formaldoxime.

Numéro de code : 72 373

Dans 150 cm³ de chloroforme, on dissout 0,1 mole de (phényl-1 méthyl-2 méthoxy-5) indol-3-yl formaldoxime.

40 On introduit alors à 20° C 0,12 mole d'isocyanate de p.méthoxy phényl.



2244499

Après un contact de 3 heures à température ambiante, on évapore le chloroforme.

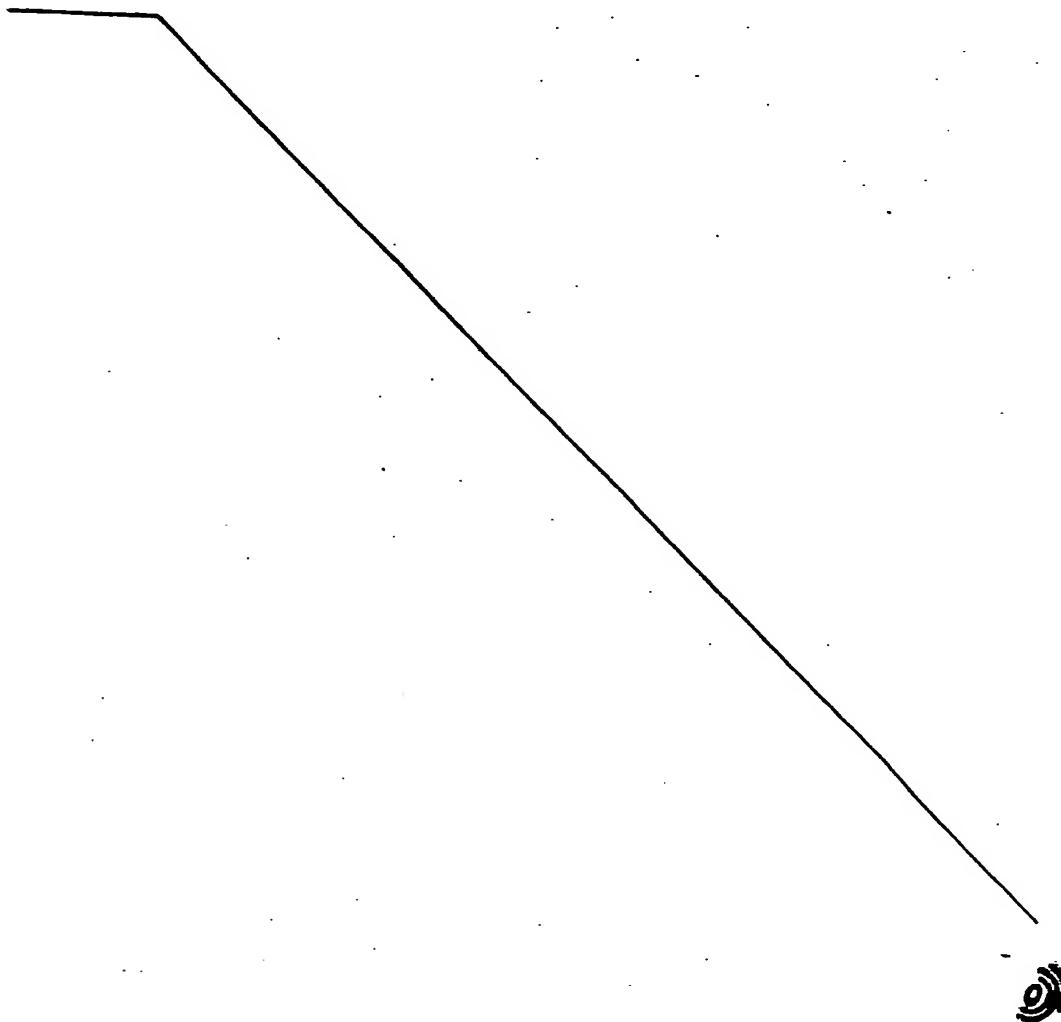
Le produit brut est recristallisé dans l'acétate d'éthyle.

- Point de fusion : 158° C
- 5 • Rendement : 75 %
- Formule brute : $C_{25}H_{23}N_3O_4$
- Analyse élémentaire :

10

	C	H	N
Calculé (%)	69,91	5,40	9,79
Trouvé (%)	70,10	5,43	9,70

Les composés répertoriés dans le tableau I suivant ont été préparés
15 selon le même mode opératoire.



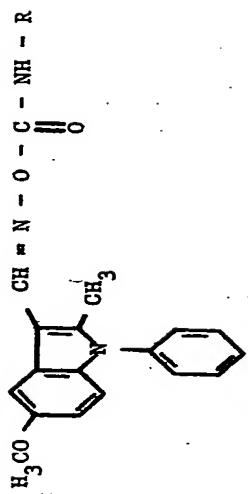


TABLEAU I

Numéro de code	R	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	Rendement (%)	Analyse élémentaire		
						Calculé (%)	Trouvé (%)	C
72431	-CH ₃	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₃	337,36	98	74	67,64	67,55	5,60
72528	-C ₂ H ₅	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃	351,39	102	72	68,36	68,26	5,92
72436	-C ₃ H ₇ (n)	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₃	365,41	100	74	69,02	68,96	11,86
72475	-C ₃ H ₇ (i)	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₃	365,41	110	71	69,02	68,96	6,25
72426	-C ₄ H ₉ (n)	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₃	379,44	80	54	69,63	69,54	11,41
72347		C ₂₄ H ₂₁ N ₃ O ₃	399,43	115	80	72,16	72,07	11,53
72360		C ₂₄ H ₂₀ ClN ₃ O ₃	433,88	160	56	66,43	66,43	4,72
								9,76

Les composés de formule (I) ont été testés chez l'animal de laboratoire et ont montré des propriétés antiarythmiques, analeptiques cardiaques, anti-inflammatoires, sédatives, analgésiques, anticonvulsivantes et anxiolytiques, antibronchoconstrictrices et anticholinergiques, et diurétiques.

5 1°) Propriétés antiarythmiques

Administrés par voie intrapéritonéale, les composés de formule (I) sont capables de protéger la souris contre les fibrillations ventriculaires provoquées par l'inhalation de chloroforme.

A titre d'exemple, la DE 50 du composé de numéro de code 720 360 est de 10 200 mg/kg/i.p.

2°) Propriétés analeptiques cardiaques

Ces propriétés se traduisent par une augmentation de l'amplitude des battements (action inotrope positive) sur le cœur isolé de cobaye maintenu en survie par un milieu et des conditions expérimentales appropriées.

15 A titre d'exemples, les composés de numéros de code 720 360, 720 373 et 720 431 ont, à la concentration de 1 µg/ml, une action inotrope positive sur le cœur isolé de cobaye.

3°) Propriétés antiinflammatoires

Ces propriétés se traduisent par une diminution de l'oedème local 20 provoqué par l'injection sous-plantaire d'un agent phlogogène tel la carragénine chez le rat à la suite de l'administration orale des composés de formule (I).

A titre d'exemples, le tableau II ci-dessous rapporte les résultats obtenus par administration orale de 100 mg/kg/p.o. de différents composés de 25 formule (I) :

TABLEAU II

Numéro de code du composé testé	720 360	720 431	720 528
Pourcentage de réduction de l'oedème sous-plantaire (%)	25	45	35

4°) Propriétés sédatives

35 Les composés de formule (I), administrés par voie orale chez la souris, réduisent le nombre d'explorations dans l'enceinte d'évasion.

On note, à titre d'exemples, dans le tableau III ci-dessous, les résultats obtenus par administration de différents composés de formule (I).

TABLEAU III

5	Numéro de code du composé testé	Dose administrée (mg/kg/p.o.)	Pourcentage de réduction du nombre d'explorations dans l'enceinte d'évasion (%)
720 373	100	30	
720 528	200	35	

10

5°) Propriétés analgésiques

Les composés de formule (I), administrés par voie orale chez la souris, sont capables de réduire le nombre des étirements douloureux consécutifs à l'injection intrapéritonéale de phénylbenzoquinone.

15

A titre d'exemples, le tableau IV suivant répertorie les résultats obtenus par administration orale de 100 mg/kg/p.o. de différents composés de formule (I) :

TABLEAU IV

20

Numéro de code du composé testé	720 431	720 475	720 528	720 347
Pourcentage de diminution du nombre des étirements douloureux - (%)	40	60	50	65

25

6°) Propriétés anticonvulsivantes et anxiolytiques

Les composés de formule (I) possèdent la propriété d'inhiber par voie orale la mortalité provoquée chez la souris par l'administration de cardiazol.

30

Ainsi, l'administration de 100 mg/kg/p.o. du composé de numéro de code 720 436, permet une protection de 50 % vis-à-vis de la léthalité due au cardiazol.

7°) Propriétés antibronchoconstrictrices et anticholinergiques

Injectés par voie intraduodénale, les composés de formule (I) sont capables de s'opposer à la bronchoconstruction provoquée chez le cobaye par l'injection intraveineuse d'acéthylcholine et évaluée selon la méthode de Konzett.

A titre d'exemples, les composés de numéros de code 720 431 et 720 475 administrés à la dose de 100 mg/kg/i.d. permettent d'inhiber la bronchoconstriction de 50 % et 75 % respectivement.

40

8°) Propriétés diurétiques

Les composés de formule (I), administrés par voie orale chez la souris, simultanément avec un volume de 1 ml de soluté isotonique de chlorure de sodium par 25 g de poids corporel, sont capables de provoquer une augmentation du volume d'urine émis par rapport à des témoins, ce volume étant mesuré pendant les 5 6 heures qui suivent l'administration.

Ainsi, chacun des composés de numéros de code 720 373, 720 431 et 720 347 administré à la dose de 25 mg/kg/p.o., entraîne une augmentation de l'élimination urinaire de 80 %.

Comme il ressort d'une comparaison entre les doses pharmacologiquement actives citées ci-dessus, et les doses létalaires répertoriées dans le tableau V suivant, l'écart entre lesdites doses est suffisant pour permettre l'utilisation en thérapeutique des composés de formule (I).

15

TABLEAU V

	Numéro de code du composé testé	Dose administrée (mg/kg/p.o.)	Pourcentage de mortalité (%)
20	720 360	2 000	0
	720 373	2 000	0
	720 431	2 000	0
	720 436	1 000	~ 20
	720 475	2 000	0
	720 528	2 000	~ 10
25	720 347	2 000	0

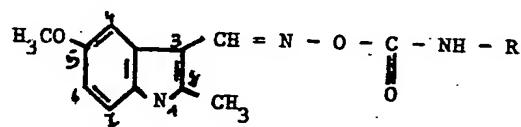
Les composés de formule (I) sont indiqués dans le traitement des douleurs inflammatoires et d'origines diverses, de l'anxiété, de la nervosité, de 30 l'épilepsie, des oedèmes, de l'arythmie cardiaque, de l'asthme, des spasmes viscéraux, des ulcères gastro-duodénaux et de l'insuffisance cardiaque.

Ils seront administrés par voie orale sous forme de comprimés, dragées, gélules contenant 50 à 400 mg de principe actif (1 à 6 par jour) et par voie rectale sous forme de suppositoires contenant 50 à 300 mg de principe actif 35 (1 à 3 par jour).

REVENDICATIONS

1.- A titre de produits industriels nouveaux, les carbamates N-substitués de la (phényl-1 méthyl-2 méthoxy-5) indol-3-yl formaldoxime, répondant à la formule générale (I) :

5



(I)

10



dans laquelle R représente :

- soit un radical alkyle comprenant de 1 à 4 atomes de carbone, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié,
- soit un radical phényle pouvant être substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un ou plusieurs groupements alcoxy contenant de 1 à 4 atomes de carbone.

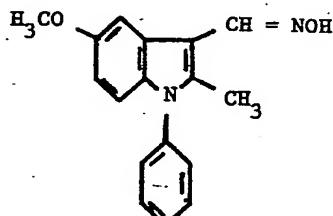
2.- A titre de produits industriels nouveaux, les carbamates N-substitués répondant à la formule générale (I), dans laquelle R est un radical choisi parmi les suivants : méthyle, éthyle, n.propyle, i.propyle et n.butyle.

3.- A titre de produits industriels nouveaux, les carbamates N-substitués répondant à la formule générale (I), dans laquelle R est un radical choisi parmi les suivants : phényle, p.chlorophényle, et p.méthoxyphényle.

4.- A titre de médicaments utilisables dans le traitement des douleurs inflammatoires et d'origines diverses, de l'anxiété, de la nervosité, de l'épilepsie, des oedèmes, de l'arythmie cardiaque, de l'asthme, des spasmes viscéraux, des ulcères gastro-duodénaux et de l'insuffisance cardiaque, les carbamates N-substitués selon l'une quelconque des revendications 1 à 3.

30 5.- Procédé de préparation des carbamates N-substitués selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir la (phényl-1 méthyl-2 méthoxy-5) indol-3-yl formaldoxime de formule (II) :

35



(II)

40

2244499

sur un isocyanate de formule (III) :



5 où R a la même signification que dans la formule (I).

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.